Aus der physiolog.-chem. Anstalt zu Basel

ZUR KENNTNIS DES CHOLESTERINS

(EIN BEITRAG ZUR FUNKTION DER GALLENBLASE)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

ERNST TSCHOPP, med. pract.
derzeit. Assistent an der physiolog.-chem. Anstalt, Basel

Jena
Verlag von Gustav Fischer
1925

Aus der physiolog.-chem. Anstalt zu Basel

ZUR KENNTNIS DES CHOLESTERINS

(EIN BEITRAG ZUR FUNKTION DER GALLENBLASE)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

von

ERNST TSCHOPP, med. pract.
derzeit. Assistent an der physiolog.-chem. Anstalt, Basel

Jena
Verlag von Gustav Fischer
1925

Diese in den Berichten der Deutschen Patholog. Gesellschaft abgedruckte Mitteilung stellt eine gekürzte Wiedergabe einer umfangreicheren Dissertationsarbeit dar, deren vollständiger Text in zwei Exemplaren deponiert ist, wovon sich das eine in der Universitätsbibliothek in Basel, das andere in der Landesbibliothek in Bern befindet.

Genehmigt auf Antrag des Herrn Prof. Dr. K. Spiro

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548825_0103

Die Frage, was geht in der Gallenblase vor und welches ist ihre Funktion, hat nicht nur ein physiologisches, sondern auch ein hervorragendes pathologisches Interesse. Unsere Kenntnisse sind aber noch gering: es ist das große Verdienst von Naunyn, daß er die Frage durch seine Schüler Jankau und Kausch in Angriff nehmen und speziell das Verhalten des Stoffes untersuchen ließ, der bei der Steinbildung in der Gallenblase schon von jeher ein besonderes Interesse auf sich ziehen mußte: des Cholesterins.

Jankau nnd Kausch stellten fest, daß der Cholesterinspiegel der Galle weder durch die aufgenommene Nahrung noch durch eine Cholesterinämie beeinflußt wird. Auf Grund dieser Untersuchungen nahm Naunyn an, daß die abgestoßenen Epithelien der Schleimhaut der Gallenblase das Cholesterin sezernieren sollen. Dieser Anschauung schlossen sich später Chauffard, Laroche und Grigaut ebenfalls an. Bekanntlich sind diese Sätze nicht unwidersprochen geblieben; Aschoff und Bacmeister vertreten die Meinung, daß die Hauptmenge des Cholesterins von der Leber selbst geliefert wird.

Torinoumi hat auf experimentellem Wege versucht, den Beweis zu erbringen, daß die Epithelien der Gallenblase nicht die Fähigkeit besitzen, Cholesterin zu sezernieren. Er unterband Hunden den Zystikus, damit die Lebergalle nicht mehr in die Gallenblase hineinfließen kann. Nach einigen Wochen wurde der Cholesteringehalt in der Gallenblase bestimmt. Er konnte jetzt eine geringe Abnahme des Cholesteringehaltes der Gallenblasengalle feststellen.

Meine Untersuchungen suchten einen Beitrag zur Kenntnis der Tätigkeit der Gallenblase zu liefern durch Vergleich der chemischen Zusammensetzung von Hepatikus- und Blasengalle eines und desselben Individuums, und damit die Frage zu beantworten: was macht die Gallenblase aus der von der Leber gelieferten Galle? Die Zahlen in der Literatur über den Gehalt beider Gallenarten an den einzelnen Bestandteilen sind gewonnen als Durchschnittszahlen einer großen Menge von Sekret vieler Individuen. Man erhält so natürlich brauchbare Durchschnittszahlen. Es war aber gerade von Interesse, an ein und demselben Organismus die beiden Gallenarten zu vergleichen, um die Variationsbreite der Gallenblasentätigkeit auch in nicht ganz normalen Fällen festzustellen. Das war früher bei der geringen Quantität der Hepatikusgalle, die immer nur zur Verfügung steht, nicht möglich. Seitdem wir aber Mikroverfahren besitzen, erschien es aussichtsreich, das Problem in Angriff zu nehmen.

Die Zahlen, die in der Literatur und in den Lehrbüchern über die Zusammensetzung von Hepatikus- und Blasengalle zu finden sind, zeigen, daß die Galle in der Gallenblase eingedickt wird.

Ich gebe in der beifolgenden Tabelle die Durchschnittszahlen aus drei Hammarstenschen Analysen von Menschengalle. In der dritten Kolonne habe ich jeweils die Zunahme des betreffenden Körpers berechnet. Und endlich zeigt die letzte Kolonne, welche Konzentration der einzelnen Bestandteile nach der Wassereindickung zu erwarten gewesen wäre.

Zusammensetzung der Galle nach Hammarsten.

	Lebergalle %	Blasengalle %	Zunahme	Nach der H_2O-Eindickung zu erwarten
Feste Stoffe	2,86	16,53	5,77 fach	3,43
Wasser	97,44	83,47	0,88 „	—
Mucin und Farbstoffe . .	0,49	4,31	8,79 „	0,588
Taurocholat	0,24	2,34	9,61 „	0,291
Gallensaure Alkalien . . .	1,22	9,21	7,55 „	1,46
Glykocholat	0,94	6,87	7,29 „	1,13
Fettsäuren und Seifen . .	0,12	1,08	**9,07** „	0,144
Cholesterin	0,124	0,93	7,46 „	0,149
Lezithin und Fett	0,05	0,3	**6,00** „	0,066
Lösliche Salze	0,73	0,29	**0,40** „	0,876
Unlösliche Salze	0,03	0,23	7,22 „	0,038

Analysieren wir die Zahl der Kolonne III, so sehen wir, daß alle organischen Stoffe um das mehrfache zugenommen haben, und zwar:

Gallensaure Alkalien 7,55; Glykocholat 7,29; Cholesterin 7,46; Unlösliche Salze 7,23

in ungefähr der gleichen Weise, um etwa das 7,4fache; etwas weniger das Lezithin und etwas mehr die Fettsäuren, worauf ich noch zu sprechen komme.

Ein bis dahin aber nicht genügend beachteter Punkt ist die starke Abnahme der löslichen Salze; sie nehmen nicht nur nicht zu, sondern sehr stark ab!

Daraus ergab sich die Aufgabe: es war zu vergleichen die Konzentrationsänderung, die einerseits das die typische Durchschnittseindickung zeigende Cholesterin in der Gallenblase erfährt, mit der eines löslichen Salzes bzw. Ions. Es schien aus physiologisch-chemischen Gründen, wie weiter unten besprochen werden wird, ratsam, ein positives Ion zu bestimmen; und da kam natürlich nur das Na-Ion in Frage, für dessen Bestimmung in der Galle aber erst eine Methode ausgearbeitet werden mußte.

Das Na wird, ganz gleichgültig, welche Stoffe es begleiten, nach meiner Methode als komplexes Na-Cs-Bi-Nitrit gefällt. Ich löse den in Wasser und Azeton schwer löslichen Niederschlag nach dem Auswaschen in verdünnter Salpetersäure auf und bestimme hieraus das Na auf kolorimetrischem Wege, indem ich das Wismut des Komplexsalzes mit Schwefelwasserstoffwasser und einem Schutzkolloid kolloidal ausfälle und die entstehende Farbe mit einer gleichbehandelten Standard-Wismut-Lösung im Kolorimeter vergleiche.

Ich habe im ganzen 10 Gallenproben analysiert, die mir in freundlichster Weise von Herrn Professor Rößle übermittelt wurden, dem ich auch an dieser Stelle meinen ganz besonderen Dank sagen möchte.

Meine Resultate fasse ich kurz in der folgenden Tabelle zusammen:

Lebergallen in 100 ccm Galle in g					Blasengallen in 100 ccm Galle in g				
Cholesterin	Na	Gesamtphosphor	anorgan. Phosphor	organisch Phosphor	Cholesterin	Na	Gesamtphosphor	anorgan. Phosphor	organisch. Phosphor
0,2414	0,2585	—	—	—	0,6577	0,2198	0,1553[1])	0,1540[1])	0[1])
0,1543	—	0,0820	0,0420	0,0400	0,1803	—	0,0808	0,0354	0,0454
0,1054	0,2448	—	—	—	0,1052	0,2346	0,1370[1])	0,1360[1])	0[1])
0,061	0,3308	0,0537	0,042	0,0117	0,0520	0,3497	0,0366	0,0270	0,0096
0,080	0,2830	0,0788	—	—	0,0218	0,3726	0,0335	—	—

Die beiden ersten Gallen bestätigen den Schluß, den man aus den Zahlen der Literatur ziehen kann: Zunahme des Cholesteringehalts in der Blase; Abnahme der löslichen Salze, erwiesen am Na.

Hier liegt also offenbar eine Gesetzmäßigkeit vor, deren Sinn auch physikalisch-chemisch leicht zu verstehen ist: so sehr die beiden Gallen in ihrer quantitativen Zusammensetzung sich unterscheiden, in einem Punkt stimmen sie doch überein: der osmotische Druck ist der gleiche, wie schon durch eine Reihe von Autoren festgestellt ist.

Damit aber der osmotische Druck trotz der Konzentrationsänderung der gleiche bleiben kann, muß der Nichtresorption der großen, schwer diffusiblen Moleküle eine vermehrte Resorption der kleineren leicht diffusiblen Stoffe entsprechen.

Es bot sich nun leicht Gelegenheit, diese Auffassung experimentell zu prüfen, es brauchte nur eine Vergleichung in solchen Fällen vorgenommen zu werden, bei denen die Blasengalle erheblich dünner, wässeriger erschien als die Lebergalle. Ich nenne diese wasserreichen Gallen vorläufig hypopyknische, da ihre Dichte (Pyknos) niedriger ist als normale.

Der Versuch entsprach den Erwartungen: wo keine Eindickung des Cholesterins in der Blase stattfindet, bleibt auch der Na-Wert gleich (Anal. Nr. 3), wo aber eine Verdünnung stattfindet, das Cholesterin also abnimmt, nimmt der Na-Wert zu: die Gallenblase kann eine verdünnte Salzlösung resorbieren, das ist offenbar das gewöhnliche, sie kann aber auch die Galle verdünnen, indem eine verdünnte Salzlösung ausgeschieden wird. Hauptsache ist, daß immer das osmotische Gleichgewicht gewahrt bleibt.

Eine besondere Besprechung verdient noch das Verhältnis Cholesterin: Lezithin. In normalen Fällen ändert sich der Koeffizient wenig, das scheint darum von Bedeutung, weil zwischen ihnen ein kolloidchemisches (Lösungs-) Gleichgewicht besteht. Schon bei den Durchschnittszahlen (Hammarsten) ist die Cholesterinzunahme 25% höher als die des Lezithins. Das zeigen auch meine Untersuchungen. Ich bin aber in der Lage, diese Gesetzmäßigkeit auch für Fälle zu bestätigen, wo die Cholesterinkonzentration in der Gallenblase abnimmt; daraus ergibt sich die große Bedeutung dieses Koeffizienten.

Für pathologische Fälle aber, besonders wenn es zu einer Stagnation in der Blase kommt, ist dieser Koeffizient Veränderungen ausgesetzt:

---

1) Nach 2monatlichem Stehen.

Pneumonie (hypopyknisch).

	Lebergalle		Blasengalle			
	mg in 100 ccm Galle	Cholesterin / organisch. Phosphor	mg in 100 ccm Galle	Cholesterin / organisch. Phosphor	Lebergalle / Blasengalle	Nach dem Cholesterin zu erwarten
Gesamtphosphor . . .	53,71	—	36,60	—	1,47	45,90
Anorganischer Phosphor	42,00	—	27,00	—	1,56	35,90
Organischer Phosphor .	**11,71**	**5,2**	**9,60**	**5,4**	1,22	10,00
Cholesterin	61,00	—	52,00	—	1,17	—
Natrium	330,8	—	349,7	—	0,946	308,7
Kalzium	11,4	—	10,0	—	1,14	9,80

Herztod (hyperpyknisch)

Gesamtphosphor . . .	82,08	—	80,80	—	1,02	95,84
Anorganischer Phosphor	42,91	—	35,37	—	1,19	49,08
Organischer Phosphor .	**40,01**	**3,85**	**45,43**	**3,97**	0,88	46,74
Cholesterin	154,3	—	180,3	—	0,856	—

Das Cholesterin, ein hydroaromatischer Alkohol, ist ein relativ sehr beständiger Körper, das Lezithin aber ein kompliziert aufgebauter Ester, der leicht gespalten wird. Auch dafür kann ich ein Beispiel geben: in zwei bei niedriger Temperatur gehaltenen Blasengallen war nach zwei Monaten überhaupt kein organisch gebundener Phosphor mehr nachzuweisen. Das ist eine von den mannigfachen Vorbedingungen für die Konkrementbildung.

Das Kalzium der Galle ist kolloidal gelöst, deshalb nicht ultrafiltrabel, die Gallenblase kann weder das kolloidale Cholesterin noch das kolloidal gelöste Kalzium resorbieren. Der anorganische Phosphor ist quantitativ ultrafiltrabel, er kann deshalb auch resorbiert werden, wie aus den Zahlen hervorgeht.

Zum Schluß noch eine wichtige physikalisch-chemische Folgerung. Sind zwei Lösungen durch eine halbdurchlässige Membran getrennt, so gilt das Donnan-Gleichgewicht.

Donnan-Gleichgewicht zwischen Blut und Galle.

	Blut		Lebergalle		
	%	mol	%	mol	
Na	0,34	0,149	0,28	0,122	
Cl	0,36	0,101	0,44	0,122	(berechnet)

Donnan: $[Cl]_G : [Cl]_B = [Na]_B : [Na]_G$

$122 : 101 = 149 : 122$

$1{,}21 = 1{,}22$

In der kolloidreicheren Lösung sind diejenigen Ionen vermehrt, die die entgegengesetzte Ladung haben wie die Kolloide. Blut ist kolloidreicher, und zwar an negativen Kolloiden, als die Lebergalle. Es muß deshalb das Blut an Na reicher, an Cl ärmer sein als die Lebergalle. Das erweist sich in der Tat nach meinen Analysen als richtig, und auch der quantitative Ansatz nach der Donnan-Theorie stimmt gut.

Was für das positive Na-Ion gilt, muß auch für das positive H-Ion gelten, d. h. die Lebergalle muß alkalischer sein als das Blut. Die von Okada und mir gefundenen Werte liegen zwischen ph = 7,5 — 8,15, sind also alkalischer als das Blut.

Wenn in der Blase die positiven Ionen resorbiert, die nicht diffusiblen, negativen Kolloide aber retiniert werden, dann kann der Gehalt an H-Ionen in der Galle höher werden, als der im Blut, die Blasengalle also saurer werden als das Blut; in der Tat fand ich in einer hyperpyknischen Galle, die viele kleine Steine enthielt, für ph den Wert 6,2.

Wenn die Phosphatide tatsächlich in der Blase auch so zerfallen, wie ich eingangs erwähnt habe, nämlich: in Phosphorsäure, Fettsäuren, Glyzerin und Cholin, so können diese Zerfallsprodukte ebenfalls zur Vermehrung der H-Ionen beitragen.

Meine Analysen zeigen also, daß die Zusammensetzung der Blasengalle zu der der Lebergalle durchaus nicht in einem so einfachen Verhältnis steht, wie es nach den Angaben der Literatur erscheinen könnte: da ebenso wie eine Eindickung auch eine Verdünnung stattfindet, die resorbierende Membran halb durchlässig ist und auch wahrscheinlich Umsetzungen der Phosphatide in der Blase statthaben, variiert das gegenseitige Verhältnis der einzelnen Stoffe in den weitesten Grenzen. Als einzige Konstante ergibt sich der osmotische Druck, der offenbar für das Zelleben eine lebensnotwendige Größe darstellt.

Literaturverzeichnis.

1) D'Amato, Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 69.
2) Aschoff, Die Cholelithiasis. Jena 1909.
3) Ders., Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1847.
4) Ders. u. Bacmeister, Ergeb. d. inn. Med. 1913, Bd. 11.
5) Authenrieth u. Funk, Münch. med. Wochenschr. 1913, Bd. 60, S. 1243.
6) Bacmeister, Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26.
7) Ders., Münch. med. Wochenschr. 1908, Bd. 17.
8) Beumer, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 1913, Bd. 13.
9) Ders., Archiv f. exper. Pathol. 1914, Bd. 77.
10) Bonnani, Ref. in Biochem. Zentralbl. 1.
11) Brand, Pflügers Arch. 1902, Bd. 90.
12) Brinkmann u. van Dam, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 108.
13) Chalatow, Zieglers Beitr. 1913, Bd. 57.
14) Ders., Die anisotrope Verfettung i. Lichte d. Pathol. d. Stoffwechsels.
15) Chauffard, Laroche u. Grigaut, Compt. rend. Soc. Biol., Tome 74.
16) Czylarz, Fuchs u. v. Fürth, Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 49.
17) Demel u. Brummelkamp, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1924, Bd. 37.
18) Donnan, Zeitschr. f. Elektrochemie 1911, Bd. 17, S. 572.
19) Dreser, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1882.
20) Fasiani, Arch. Ital. Biol. 1915, Bd. 62, S. 136.
21) Fex, Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 104.
22) Frerichs u. Corup-Besanez, Hoppe-Seyler, Physiol. Chem., S. 299.
23) Coodman, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1907, Bd. 9, S. 91.
24) Hammarsten, Nova acta Reg. Soc. Scient, Upsal 16.
25) Ders., Lehrbuch d. Physiol. Chemie.
26) Hoppe-Seyler, Lehrbuch d. Physiol. Chemie.
27) Jacobsen, Ber. d. d. Chem. Gesellsch. 1873, Bd. 6, S. 1026.
28) Jankau, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1891, Bd. 29, S. 237.
29) Kausch, Dissert. Straßb. 1891.
30) Köhl, Korrespbl. f. Schweiz. Ärzte 1886, Nr. 8.
31) Kusnetzowsky, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1924, Bd. 37.
32) Landau, D. Med. Wochenschr. 1913. S. 546.
33) Lichtwitz, Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1914.
34) Lifschütz, Biochem. Zeitschr. 1917, Bd. 83.
35) Mc Master, Journ. of ex. Med. 1924, Nr. 1.
36) Mayer u. Schaeffer, Journ. d. Physiol. et de Pathol. génér. 15, 16 et Compt. Rend, 156 et 159.

37) Menzies, Biochem. Journ. 1912, Bd. 6, S. 210.
38) Naunyn, Klinik d. Cholelithiasis. Leipzig 1892.
39) Nathan, Virchows Arch. 1920, Bd. 228.
40) Mc Nee, D. Med. Wochenschr. 1913, S. 994.
41) Okada, Journ. of Physiol., Vol. 50, S. 42.
42) Peirce, Deutsch. Arch. f. klin. Med.. Bd. 106, S. 337.
43) Rosch, Arch. f. exp. Pathol. Pharmakol. 1914, Bd. 77.
44) Rosenbloom, Journ. of Biol. Chem. 1913, Vol. 14.
45) Rothschild, Zieglers Beitr. 1915, Bd. 60.
46) Strauß, Berl. klin. Wochenschr. 1903.
47) Terrillon, Bull et. Mem. d. l. Soc. de Paris 1890.
48) Torinoumi, Zieglers Beitr. 1924, Bd. 72.
49) Trifanowski, Pflügers Arch. 1874, Bd. 9, S. 492
50) Versé, Zieglers Archiv 1917, Bd. 63 u. Zieglers Beitr., Bd. 52.
51) Virchow, Virchows Arch. 1857, Bd. 11, Heft 6.
52) Wacker u. Hueck, Biochem. Zeitschr. 1919, Bd. 100 u. Arch. f. exp. Path u. Pharmakol., Bd. 71, 74, 77.
53) Wesselkin, Virchows Arch. 1913, Bd. 212.
54) Windaus, Zeitschr. f. Physiol. Chem., Bd. 65 u. 67.

1) Ball, J. Chem. Soc. 1910, Bd. 47.
2) Balint, Dissert. Berlin 1924 u. Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 150.
3) Ders. u. Petow, Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 145.
4) Blanchetière, Bull. Soc. chim. France 1923, Vol. 33.
5) Doisy u. Bell, Journal of Biol. Chem., Vol. 44, 45 u. 55.
6) Kramer u. Tisdall, ebenda 1922, Vol. 46 u. 53, S. 241.
7) Kürthy u. H. Müller, Biochem. Zeitschr. 1914, Bd. 147, u. 149.
8) H. Müller, Helv. Chim. A. 6, 1923 u. Biochem. Zeitschr., Bd. 147.
9) Richter u. Quittner, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 133.

DRUCK VON ANT. KÄMPFE, JENA.